

D. Westhoff

Mainz 1971

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.

Direktor: Prof. Dr. med. H.P. Wolff.

Über die Möglichkeit, stressbedingte
Kreislaufveränderungen durch Beta-
Rezeptorenblocker zu beeinflussen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der Johannes
Gutenberg-Universität zu Mainz vorgelegt

von

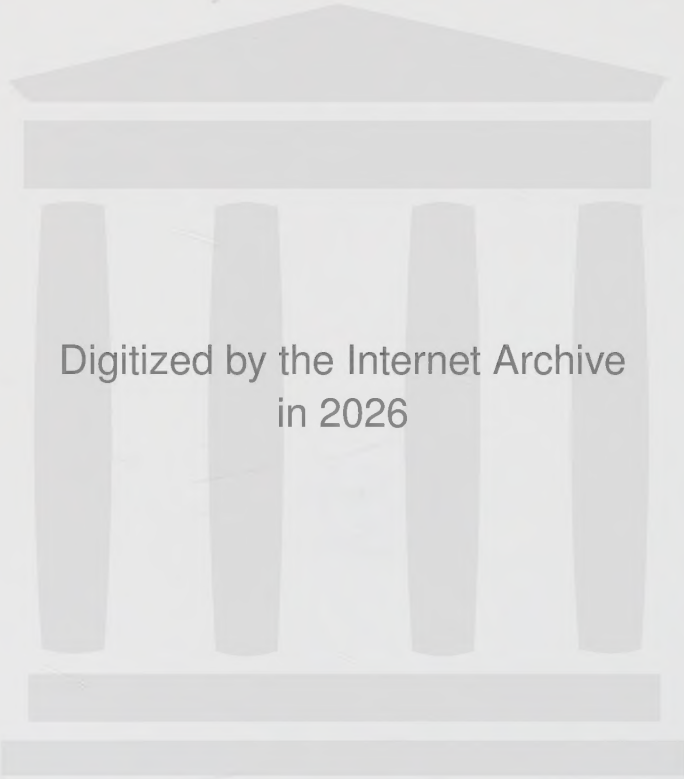
Dieter Westhoff
aus Wanne-Eickel

Mainz 1971



1. Einleitung	Seite 1
2. Aufgabenstellung	Seite 2
3. Lösungsweg	Seite 3
4. Ergebnisse	Seite 4
5. Diskussion	Seite 5
6. Zusammenfassung	Seite 6
7. Literaturverzeichnis	Seite 7
8. Anlagen	Seite 8
9. Schlusswort	Seite 9
10. Bibliographie	Seite 10
11. Anlagen	Seite 11
12. Anlagen	Seite 12
13. Anlagen	Seite 13
14. Anlagen	Seite 14
15. Anlagen	Seite 15
16. Anlagen	Seite 16
17. Anlagen	Seite 17
18. Anlagen	Seite 18
19. Anlagen	Seite 19
20. Anlagen	Seite 20
21. Anlagen	Seite 21
22. Anlagen	Seite 22
23. Anlagen	Seite 23
24. Anlagen	Seite 24
25. Anlagen	Seite 25
26. Anlagen	Seite 26
27. Anlagen	Seite 27
28. Anlagen	Seite 28
29. Anlagen	Seite 29
30. Anlagen	Seite 30
31. Anlagen	Seite 31
32. Anlagen	Seite 32
33. Anlagen	Seite 33
34. Anlagen	Seite 34
35. Anlagen	Seite 35
36. Anlagen	Seite 36
37. Anlagen	Seite 37
38. Anlagen	Seite 38
39. Anlagen	Seite 39
40. Anlagen	Seite 40
41. Anlagen	Seite 41
42. Anlagen	Seite 42
43. Anlagen	Seite 43
44. Anlagen	Seite 44
45. Anlagen	Seite 45
46. Anlagen	Seite 46
47. Anlagen	Seite 47
48. Anlagen	Seite 48
49. Anlagen	Seite 49
50. Anlagen	Seite 50
51. Anlagen	Seite 51
52. Anlagen	Seite 52
53. Anlagen	Seite 53
54. Anlagen	Seite 54
55. Anlagen	Seite 55
56. Anlagen	Seite 56
57. Anlagen	Seite 57
58. Anlagen	Seite 58
59. Anlagen	Seite 59
60. Anlagen	Seite 60
61. Anlagen	Seite 61
62. Anlagen	Seite 62
63. Anlagen	Seite 63
64. Anlagen	Seite 64
65. Anlagen	Seite 65
66. Anlagen	Seite 66
67. Anlagen	Seite 67
68. Anlagen	Seite 68
69. Anlagen	Seite 69
70. Anlagen	Seite 70
71. Anlagen	Seite 71
72. Anlagen	Seite 72
73. Anlagen	Seite 73
74. Anlagen	Seite 74
75. Anlagen	Seite 75
76. Anlagen	Seite 76
77. Anlagen	Seite 77
78. Anlagen	Seite 78
79. Anlagen	Seite 79
80. Anlagen	Seite 80
81. Anlagen	Seite 81
82. Anlagen	Seite 82
83. Anlagen	Seite 83
84. Anlagen	Seite 84
85. Anlagen	Seite 85
86. Anlagen	Seite 86
87. Anlagen	Seite 87
88. Anlagen	Seite 88
89. Anlagen	Seite 89
90. Anlagen	Seite 90
91. Anlagen	Seite 91
92. Anlagen	Seite 92
93. Anlagen	Seite 93
94. Anlagen	Seite 94
95. Anlagen	Seite 95
96. Anlagen	Seite 96
97. Anlagen	Seite 97
98. Anlagen	Seite 98
99. Anlagen	Seite 99
100. Anlagen	Seite 100

Referent : Prof. Dr. H. Spitzbarth
 Korreferent: Prof. Dr. H.P.Wolff
 Dekan : Prof. Dr.Dr. W. Ketterl



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1
Rezeptortheorie	Seite	4
Methodik	Seite	9
1. Untersuchungsgut	Seite	9
2. Messungen	Seite	9
3. Aufbau der Untersuchungen	Seite	9
4. Ablauf der Untersuchungen	Seite	10
5. Statistische Auswertung	Seite	13
Ergebnisse	Seite	17
1. Allgemeines	Seite	17
2. Auswirkungen des akuten Kälte- reizes	Seite	17
3. Auswirkungen des Beta-Rezeptor- renblockers Propranolol und des Placebo	Seite	20
4. Darstellung am Beispiel eines Probanden	Seite	23
Diskussion	Seite	25
1. Wirkung des Propranolol	Seite	25
2. Stress	Seite	26
3. Der Kältestress und die Herz- Kreislaufgrößen ohne Propra- nolol	Seite	28
4. Kältestress und die Herz-Kreis- laufgrößen nach Propranolol	Seite	29
5. Beta-Rezeptorenblocker in der Therapie und Prophylaxe von Stress-Situationen	Seite	30
Zusammenfassung	Seite	33
Varianzanalysetabellen	Seite	34
Literaturverzeichnis	Seite	39

ÜBER DIE MÖGLICHKEIT, STRESS BEDINGTE KREISLAUF- VERÄNDERUNGEN DURCH BETA-REZEPTORENBLOCKER ZU BEEINFLUSSEN.

Einleitung

Die Benutzung der Terminologie der Kybernetik in neuerer Zeit auch im medizinischen Sprachgebrauch, die weitgehend auf Überlegungen von Wagner (56) basiert, läßt verschiedene Regulationsvorgänge im Organismus, beispielsweise die Thermoregulation, die Kreislaufregulation oder die Regulierung endokriner Sekretion klarer erscheinen. Die Abb. 1 zeigt die schematische Darstellung eines solchen allgemeinen Regelkreises mit dem Regler, dem Stellglied, der Regelgröße und dem Fühler. Das ganze System kann von außen durch verschiedene Störgrößen beeinflusst werden.

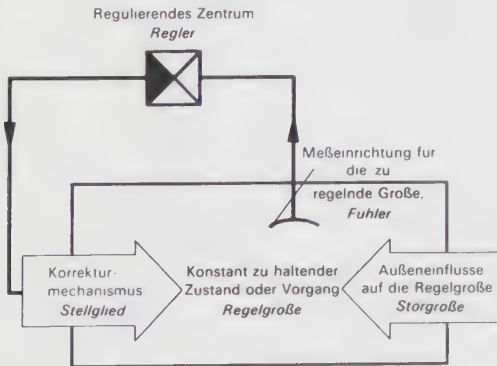


Abb.1: Schematische Darstellung eines Regelkreises
(aus Holzer, H.(29): Intrazelluläre Regulation des Stoffwechsels.
Naturwissenschaften 50, 260-270 (1963)

Als derartige Störgrößen kommen u.a. seelische und körperliche Belastungen in Frage, deren Auswirkungen Selye (50,51) unter dem Begriff "Stress" zusammengefaßt hat.

Ihr Einfluß besonders auch auf das Herz- Kreislaufsystem ist bekannt und auch nachgewiesen (26,27). Stress allgemein, sei es emotionaler, psychischer oder physischer, führt zur Ausschüttung von Hormonen aus der Hypophyse und den Nebennieren, die dann im gesamten Organismus physiologische Gegenregulationen auslösen, welche sich unterschiedlich auf die entsprechenden Organsysteme auswirken. Vorstellungen über die Herz-Kreislaufgröße "Blutdruck" vermitteln die Abb.2 u.3, wovon die Abb.2 mehr die technische und die Abb.3 mehr die medizinische Darstellung bringt. Die Kompliziertheit des Systems geht aus ihnen deutlich hervor.

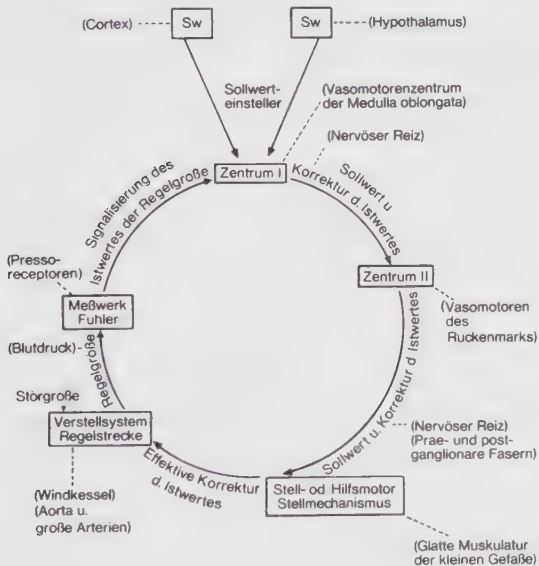


Abb.2: Schematische Darstellung eines Regelkreises unter Berücksichtigung der Mechanismen für die Regulierung des Blutdruckes. (Aus:S.Bürgi, Handb. der allg.Pathol.VIII/2, 96, Berlin - Heidelberg - New York 1966, Springer-Verlag)

In der Abb. 3 ist die wichtige Rolle des Sympathikus mit seinen Angriffspunkten zu erkennen. Es ist bekannt, daß der Sympathikus, bzw. die Sympathikometika an den Erfolgsorganen mit Hilfe bestimmter Rezeptoren angreifen.

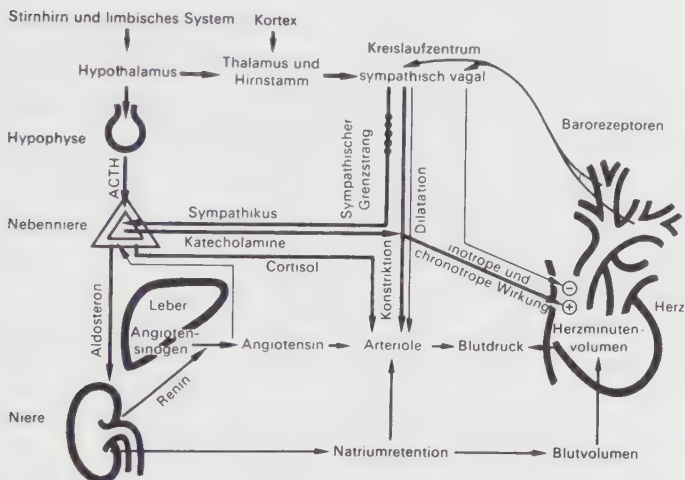


Abb.3: Schematische Darstellung der Regulation des Blutdruckes (Aus: Siegenthaler, W. und U.Veragut: Blutdruck; in: W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie (1970), 537 - 553, Thieme Verlag, Stuttgart)

Rezeptorentheorie

Schone Dale (8) vermutete 1906 bei seinen pharmakologischen Untersuchungen mit Ergotamin in verschiedenen Geweben und Organen verschiedene Rezeptoren für Katecholamine. Erst Alquist aber stellte 1948 eine Rezeptorentheorie auf (2), die Alpha- von Beta-Rezeptoren unterschied. Dabei handelt es sich allerdings nicht um einen morphologisch faßbaren, sondern um einen pharmakologisch definierten, aber chemisch noch weitgehend unbekannten, besonders strukturierten Teil der Zelle, mit dem die Katecholamine reagieren; nach Muscholl (44) reagieren diese Substanzen auf physikochemische Weise mit zellulären oder subzellulären Elementen.

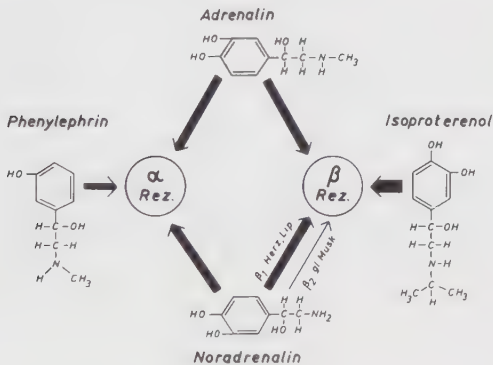


Abb.4: Schematische Darstellung des Angriffspunktes und der Wirkungsstärke sympathomimetischer Amine. Die Dicke der Pfeile gibt die relative Wirkungsstärke an. Selektive Aktivierung von Alpha-Rezeptoren durch Phenylephrin und von Beta-Rezeptoren durch Isoproterenol. Adrenalin und Noradrenalin aktivieren sowohl Alpha- als auch Beta-Rezeptoren. Noradrenalin hat aber auf die Beta 2-Rezeptoren (vermitteln Bronchial- und Gefäßerweiterung) eine geringere Wirkung als auf die Beta 1 Rezeptoren (Herzstimulation, Lipolyse).

(Aus: Muscholl, E., Hippokrates 41 (1970), 366-377)

Nach den Vorstellungen von Alquist soll das Isoproterenol nur über die Beta-Rezeptoren, z.B. am Herzen, wirken können, während Noradrenalin seine sympathischen Effekte mittels der Alpha-Rezeptoren, so z.B. an der Gefäßmuskulatur, und der Beta-Rezeptoren, z.B. am Herzen, entfalten kann. Auch Adrenalin soll an beiden Rezeptoren angreifen. Die Abb. 4 gibt diese Verhältnisse schematisch wieder. Die Tabelle 1 von Muscholl (44) verschafft einen Überblick über die derzeitigen Vorstellungen der mittels Alpha- und Beta-Rezeptoren erzielbaren sympathikomimetischen Wirkungen an verschiedenen Organen. Dabei wurde die weitere Aufteilung der Beta-Rezeptoren nach Lands u. Mitarb. (38), sowie Arnold und McAuliffe (5) berücksichtigt. Alquist (3) und Winne (58) sprechen zusätzlich noch von Gamma-Rezeptoren. Auch die Alpha-Rezeptoren können nach van Rossum (49) noch weiter unterteilt werden. Es bedarf jedoch noch weiterer experimenteller und theoretischer Untersuchungen, um hier Klarheit zu schaffen.

Erforgsorgan	Rezeptortyp	Reaktion
Herz		
Sinusknoten	β_1	Herzfrequenz gesteigert
AV-Knoten	β_1	Überleitung beschleunigt
Vorhofsmuskulatur	β_1	Kontraktionskraft gesteigert
Kammermuskulatur	β_1	Kontraktionskraft gesteigert
Gefäßmuskulatur		
a) Skelettmuskel		
Widerstandsgefäße	α	Konstriktion
	β_2	Dilatation
Kapazitätsgefäße	α	Konstriktion
b) Haut, Schleimhaut	α	Konstriktion
c) Mesenterialgefäße	α	Konstriktion
Darm	α und β_1	Erschlaffung
Bronchialmuskulatur	β_2	Erschlaffung
M. dil. pupillae, Pilomotoren	α	Kontraktion
Milz, Vas deferens		
Stoffwechsel		
Leber	α	Glykogenolyse
Skelettmuskel	β_2	Glykogenolyse
Fettgewebe	β_1	Lipolyse
Grundumsatz	β_1	Steigerung

Tabelle 1: Wirkungen sympathikomimetischer Amine, die durch Aktivierung von adrenergen Alpha- und Beta-Rezeptoren ausgelöst werden können.

Aus: Muscholl, E., Hippokrates 41, 366-377 (1970)

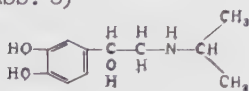
Aus der Tabelle geht hervor, daß am Herzen lediglich Beta-Rezeptoren eine Wirkung entfalten. Mittels ihrer Aktivierung wirken Katecholamine positiv inotrop, bathmotrop, dromotrop und chronotrop. Es kommt also zu einer Steigerung der Sinusfrequenz und des Herzzeitvolumens, zu einer Beschleunigung der AV-Überleitungszeit, zu einer Verkürzung der physiologischen Refraktärperiode, zu einer Kontraktilitätssteigerung und zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs des Myocards.

Diese Wirkungen lassen sich nur durch Substanzen abschwächen oder verhindern, die die Beta-Rezeptoren blockieren und es damit den Katecholaminen unmöglich machen, ihre sympathikomimetische Wirkung teilweise oder voll zu entfalten. Somit bewirken solche Substanzen eine Abnahme der Herzschlagfrequenz und des Herzzeitvolumens, eine verlängerte AV-Überleitungszeit und Refraktärperiode, eine Kontraktilitätsminderung und einen geringeren Sauerstoffverbrauch des Myocards.

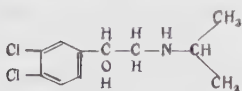
Derartige selektiv die Beta-Rezeptoren blockierende Substanzen sind erst seit 1958 bekannt, als Powell u. Mit. (46) erstmals eine Beta-Rezeptoren blockierende Substanz nachweisen konnten, nämlich in Gestalt des Dichlorisoproterenol. In der Zwischenzeit ist eine Anzahl weiterer Substanzen bekannt geworden, die ebenfalls die Beta-Rezeptoren zu blockieren vermögen.

Einige konnten auch bereits in die Therapie eingeführt werden (35); als eine der ersten davon das Propranolol

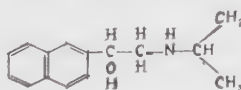
(Abb. 5)



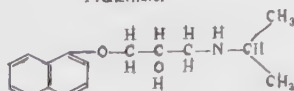
Isoproterenol (Aludrin®)



Dichlorisoproterenol



Pronethalol



Propranolol (Doxiton®)

Abb.5 Die chemische Struktur einiger Beta-Rezeptorenblocker im Vergleich mit Isoproterenol, einer Beta-Rezeptoren erregenden Substanz.

Mit der Entdeckung dieser Substanzen wurden Alquist's Überlegungen bestätigt. Alpha-Rezeptoren blockierende Substanzen sind dagegen schon Dale (1906) bekannt gewesen, obwohl er noch nicht von spezifischen Rezeptoren im heutigen Sinne gesprochen hat. Pharmakologisch beruht die Wirkung derartiger Substanzen auf einer spezifischen und kompetitiven Blockade an dem Rezeptor. Unter spezifischer Blockade wird dabei die Blockade der Wirkung von Sympathikomimetika oder einer direkten Stimulierung der sympathischen Nerven, bei gleichzeitig bestehendem Unvermögen, anders geartete Herzstimulationen, z.B. Glykoside, in ihrer Wirkung zu behindern, verstanden. Kompetitive Blockade meint, daß mit einer entsprechend hohen Konzentration einer stimulierenden Substanz die Blockade unter Erzielung der vollen Wirkung durchbrochen werden kann.

Durch die Blockade wird verhindert, daß die elektro-mechanischen Kupplungsvorgänge ausgelöst werden können (12). Für die Affinität zum Beta-Rezeptor ist die weitgehende strukturelle Übereinstimmung der Substanzen mit den Katecholaminen, besonders dem Isoproterenol (Abb.5) ausschlaggebend (37).

Wie bereits ausgeführt, kann ein Stressor das Herz-Kreislaufsystem erheblich beeinflussen, so beispielsweise den Blutdruck und die Herzschlagfrequenz, aber auch noch andere Kreislaufgrößen. Es erschien deshalb interessant zu untersuchen, inwieweit diese Veränderungen durch vorherige Blockade der Beta-Rezeptoren mit Propranolol beeinflusst werden können. Zur Prüfung dieser Frage erschien der von Hines (24) beschriebene cold-pressor-test (cpt) geeignet.

Methodik

1. Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 12 Männern (Studenten) mit gesundem Herzen vorgenommen, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten. Ein gesundes Herz wurde dann angenommen, wenn auskultatorisch und palpatorisch, sowie im Ruhe- und Belastungs-EKG keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten. Auch für eine Erkrankung anderer Organe bestand klinisch kein Anhalt. Das Alter der Probanden betrug 23 – 27 Jahre (im Mittel 24,5 Jahre), das Gewicht 60 – 80 kg (im Mittel 71,5 kg). Alle Probanden konnten den Kältetest ohne Beschwerden tolerieren.

2. Messungen

Gemessen wurden bei allen Probanden der systolische und der diastolische Blutdruck am linken Oberarm nach der Methode von Korotkoff-Riva-Rocci. Ferner wurde die Herzschlagfrequenz palpatorisch an der A. carotis communis festgestellt. Im EKG wurden simultan die drei Standardableitungen und die Brustwandableitungen V_1 , V_4 , V_6 registriert. Alle Werte wurden protokolliert.

3. Aufbau der Untersuchung

Die im Blindversuch durchgeführte Untersuchung bestand aus den Teilen A, B und C, die von den Probanden nicht hintereinander an einem, sondern an aufeinander folgenden Tagen vorgenommen wurden. So konnte ein Gewöhnungseffekt an den Kältetest vermieden werden. Die Reihenfolge der Versuche wurde randomisiert.

Der Teil A stellt als Leerversuch den unbeeinflussten Kälte-
test dar. Abweichend von den Angaben von Hines (24),
tauchten die Probanden die Hände nicht nur über 60,
sondern über 120 Sekunden bis zum Handgelenk in
eiskaltes (Temp. weniger als 3°C) Wasser. Die Messungen
wurden vor, während und nach dem Test vorgenommen
(siehe Tab. 2 und Abb. 6).

Im Teil B wurde den Probanden vor dem Kältetest
der Beta-Rezeptorenblocker Propranolol in einer Dosis
von 1,5 mg/10kg KG im Verlauf von sechs Minuten
intravenös als Lösung injiziert.

Im Teil C wurde eine gleiche Menge isotone Kochsalz-
lösung als Placebo in gleicher Weise intravenös in-
jiziert.

4. Ablauf der Untersuchungen

Die Probanden lagen während des ganzen Versuches
entspannt auf einer Liege. Störende äußere Einflüsse
waren ausgeschaltet. Die Blutdruckmanschette befand
sich stets am linken Oberarm, die EKG-Elektroden
waren angelegt.

Nach einer Ruhezeit von 20 Minuten wurden die Messungen,
wie aus Tab. 2 und Abb. 6 ersichtlich, durchgeführt :

Tabelle 2 : Zeitlicher Ablauf der Versuche

Teil A :

20.-24. Min. : 4 Mess. in Ruhe im Abstand von 1 Min.

24.-26. Min. : 4 Mess. während cpt im Abstand von 1/2 Min.

26.-30. Min. : 4 Mess. nach cpt im Abstand von 1 Min.

Teil B und C:

20.-24. Min. : 4 Mess. in Ruhe im Abstand von 1 Min.

24.-30. Min. : Propranolol i.v. (Teil B), bzw.

Placebo i.v. (Teil C)

30.-50. Min. : Einwirkzeit der Medikamente

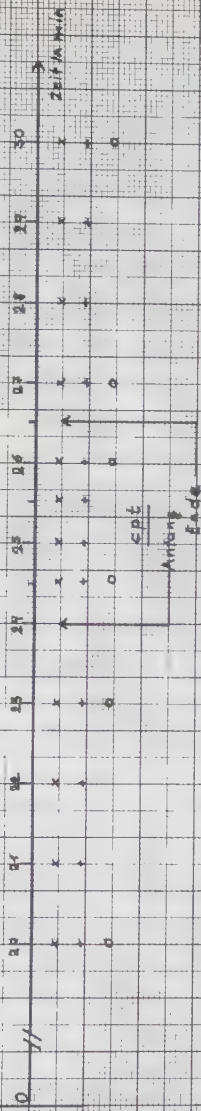
50.-54. Min. : 4 Mess. unter Medikamentwirkung im Abstand v. 1 Min.

54.-56. Min. : 4 Mess. während cpt im Abstand von 1/2 Min.

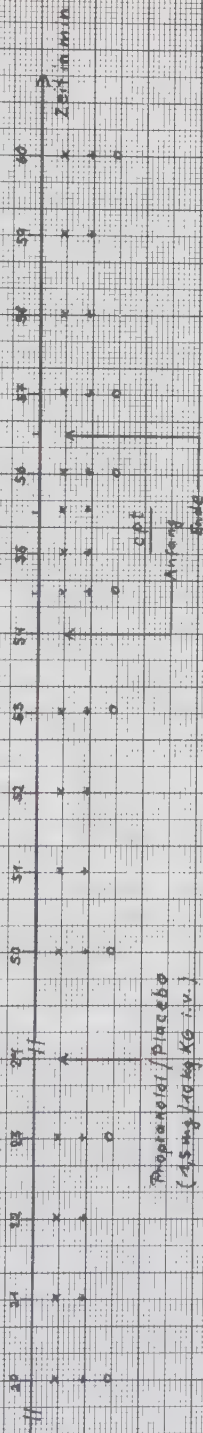
56.-60. Min. : 4 Mess. nach cpt im Abstand von 1 Min.

Abb. 6: Zeitlicher Ablauf der Versuche

Teil A



Teil B/C



Propranolol/Placebo
(15 mg / 10 mg i.v.)

Teil A = Leerversuch

Teil B = mit Propranolol

Teil C = mit Placebo

x = Zeitpunkt einer RR-Messung

+ = Zeitpunkt einer Pulsfrequenzbestimmung

0 = Zeitpunkt einer EKG-Schreiblung

5. Statistische Auswertung

Die Auswertung experimenteller Versuche zeigt stets eine durch beeinflussende Faktoren nicht zu erklärende Unschärfe der gemessenen Werte, die als Versuchsstreuung bezeichnet wird. Diese Streuung beeinflusst in unterschiedlichem Maße die erhaltenen Mittelwerte. So kann beispielsweise eine große Streuung trotz fehlender Unterschiede zu erheblichen Mittelwertsdifferenzen führen. Die ermittelten Mittelwerte sind deshalb ohne Analyse der Streuung nicht zu bewerten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die dreifache Varianzanalyse zur statistischen Auswertung der gemessenen Untersuchungsergebnisse herangezogen. Zunächst wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen über den ganzen Versuchsablauf, sowie auch für jeden Versuchsabschnitt getrennt nach folgenden Formeln berechnet:

$$(1) \text{ Mittelwerte } \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

mit n = Zahl der Fälle

$$x_i = i\text{-ter Meßwert}$$

$$(2) \text{ Standardabweichung } s = \sqrt{s^2}$$

mit $s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$

$$(3) \text{ Standardabweichung des Mittelwertes}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Mit Hilfe der Varianzanalyse (Streuungszerlegung) wurde nun geprüft, ob sich die beobachteten Mittelwerte überzufällig von einander unterscheiden. Im varianzanalytischen Modell kann man gleichzeitig die Wirkung mehrerer Einflußgrößen (sog. "Faktoren") auf das Zustandekommen der Meßergebnisse untersuchen, sowie Aussagen über die gegenseitige Beeinflussung der Faktoren, die sogenannte "Wechselwirkung" erhalten.

In unserem Falle haben wir drei beeinflussende Faktoren:

1. Versuchspersonen
2. Medikamente (Propranolol/Placebo)
3. Zeitpunkt

Man unterscheidet zwei Typen von Einflußgrößen ("Faktoren"). Bei "random"-Faktoren können die erfaßten Ausprägungsstufen als Stichprobenelemente aufgefaßt werden. In vorliegender Untersuchung gelten die Versuchspersonen als "random"-Faktoren. "Fix"-Faktoren haben dagegen in ihren Ausprägungen keinen Zufallscharakter, im vorliegenden Fall also die Medikamente und die Zeitpunkte.

Die Betrachtung der Wechselwirkung der Faktoren, beispielsweise Medikamente-Zeitpunkt, gibt Auskunft über Gleichartigkeit der zeitlichen Veränderungen bei den Medikamenten. Ist eine Wechselwirkung nicht nachweisbar, so stimmen die zeitlichen Veränderungen bei den Medikamenten überein und graphisch ergibt sich eine Parallelität von Säulen oder Kurven. Gesicherte Wechselwirkung zeigt dagegen eine Nichtparallelität. Die Wechselwirkung Versuchspersonen-Medikament zeigt, ob die Reaktion der Versuchspersonen auf die Medikamente gleichartig ist. Und schließlich kann man aus der Wechselwirkung Versuchs-person - Zeitpunkt, Besonderheiten im zeitlichen Verhalten (Reaktion auf cpt) der Versuchspersonen untersuchen.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse für die verschiedenen Parameter sind in den Tabellen 4-9 dargestellt.

(Die Tab. 4 ist auf der nächsten Seite, die übrigen am Schluß der Arbeit wiedergegeben). Dabei wurden die bei der Berechnung des korrekten F-Tests in Abhängigkeit vom verwendeten varianzanalytischen Modell zu beachtenden Regeln, die von Dudeck (10) zusammengestellt worden sind, bei der Auswertung berücksichtigt.

Tabellen 4: 1. Varianzanalyse für den systolischen Blutdruck während des Kältetestes

Faktoren		Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1 Personen	R	11	9114.58333	828.59848	81.9	p < 0,01
2 Medikament	F	2	3126.04167	1563.02083	24.1	p < 0,01
3 Zeitpunkt	F	3	2589.58333	863.19444	27.0	p < 0,01
12		22	1428.12500	64.91477	6.4	p < 0,01
13		33	1056.15000	32.00758	3.2	p < 0,01
23		6	11.45833	1.90972	0.2	n.s.
Rest		66	667.70833	10.11679		
Total		143	17993.75000			

R=Random; F=Fix

2. Multiple Mittelwertsvergleiche nach TUKEY für den systol. Blutdruck

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertsdifferenzen ₃	
1. Leervers.	137.40	-	
2. Propranob	126.35	11.05**	
3. Placebo	134.38	3.02	8.03**

*T_{5%} = 4.128
**T_{1%} = 5.328

Da mit dem F-Test zunächst nur pauschale Mittelwertsdifferenzen nachgewiesen werden, müssen diese noch mittels des Tukey-Tests lokalisiert werden. Dieser Test gestattet es, alle paarweisen Mittelwertsdifferenzen simultan zu untersuchen. Mit ihm werden zu den beobachteten Mittelwertsdifferenzen $\bar{x}_i - \bar{x}_j$ Konfidenzintervalle berechnet, die bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit α die wahre Mittelwertsdifferenz $\mu_i - \mu_j$ enthalten:

$$| (4) | \bar{x}_i - \bar{x}_j | - T_\alpha \leq \mu_i - \mu_j \leq | \bar{x}_i - \bar{x}_j | + T_\alpha$$

Liegt der Wert Null nicht in einem solchen Konfidenzintervall, so ist der entsprechende Mittelwertunterschied mit der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit nachgewiesen. T_α wird berechnet nach

$$(5) \quad T_\alpha = \sqrt{\frac{MAQ}{n}} \cdot q(\alpha, k, y)$$

hierbei ist:

MAQ	=	Nenner des zugehörigen F-Tests
y	=	Freiheitsgrade von MAQ
n	=	Zahl der Fälle, aus denen ein Mittelwert berechnet wurde
k	=	Zahl aller zu vergleichenden Mittelwerte
q	=	studentischer ^{exter} Extrembereich

Die Ergebnisse des Tukey-Tests sind ebenfalls in den Tabellen 4-9 wiedergegeben.

Ergebnisse

1. Allgemeines

Die 20-minütige Ruhezeit war ausreichend, um bei allen Probanden einen konstanten Ausgangswert für den Blutdruck und die Herzschlagfrequenz zu erhalten. Der Blutdruck lag im Mittel bei 120/79 mm Hg, die Herzschlagfrequenz bei 67 Schlägen/min. Einen Überblick über die Ergebnisse des dreiteiligen Versuchsablaufes gibt die Abb. 7.

2. Auswirkungen des akuten Kältereizes

In allen drei Versuchsteilen bewirkte der akute Kältereiz einen signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes (Varianzanalyse: signifikante Wertung des Faktors 3, $p < 0,01$; vergl. Tab. 4 u. 5, Abb. 7 u. 8). In Abb. 8 sind die Ausgangswerte in den Versuchsteilen A (Leerversuch), B (mit Propranolol) und C (mit Placebo) und deren Veränderungen während der Kältewirkung wiedergegeben. Die Tab. 3 gibt die Veränderungen unter der Kältewirkung in Zahlen wieder. Es ist zu sehen, daß der syst. Blutdruck im Mittel zwischen 16 und 18 mm Hg und der diastolische Wert im Mittel zwischen 21 und 23 mm Hg anstieg. Auf die Amplitude hatte der Kältereiz keinen signifikanten Einfluß (Vgl. Varianzanalyse Faktor 3, Tab. 7).

Bei der Herzschlagfrequenz sind die Veränderungen während der Kälteeinwirkung dagegen nicht so einheitlich. In den Teilen A u. C steigt die Frequenz an, während sie im Teil B unter Einwirkung von Propranolol abfällt. Dieses Verhalten kommt in der Varianzanalyse als auffällige Wechselwirkung ($p < 0,05$) der Faktoren Medikament/Zeitpunkt zum Ausdruck (vgl. Varianzanalyse Tab. 6).

Auf die Dauer der PQ- und rel. OT-Zeit im EKG hat der Kältereiz keinen nachweisbaren Einfluß (vgl. Varianzanalysetabellen 8 u. 9, Faktor 3).

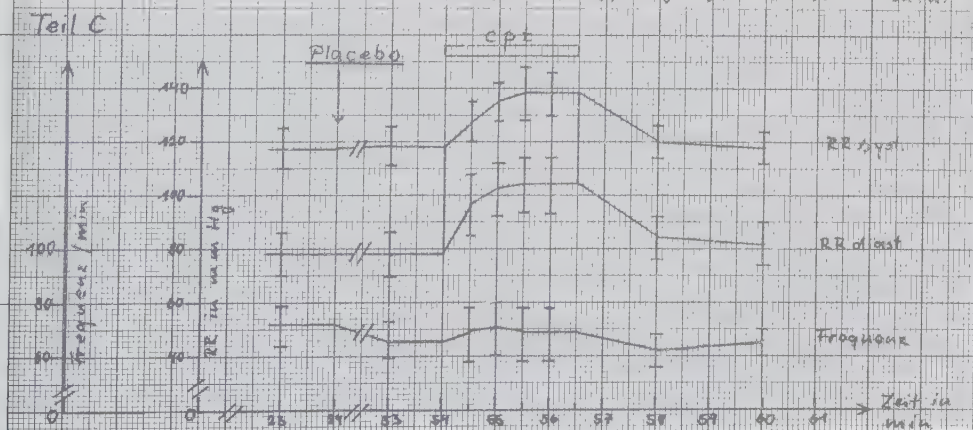
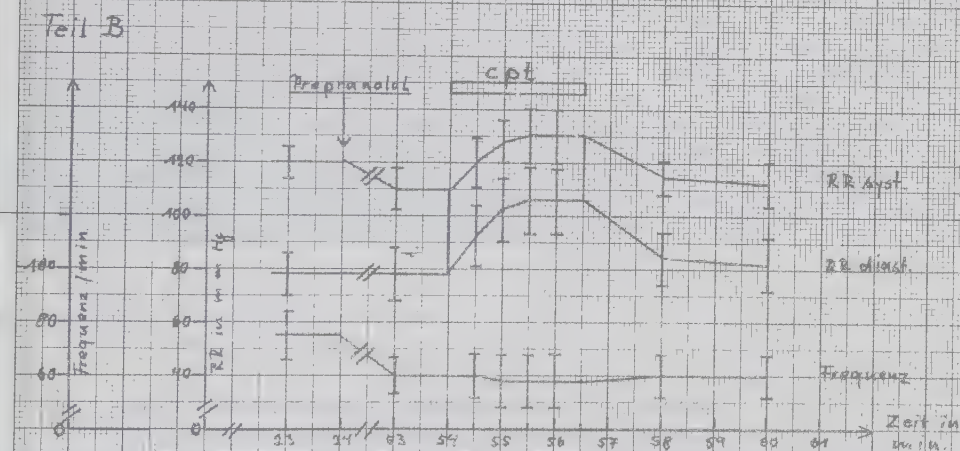
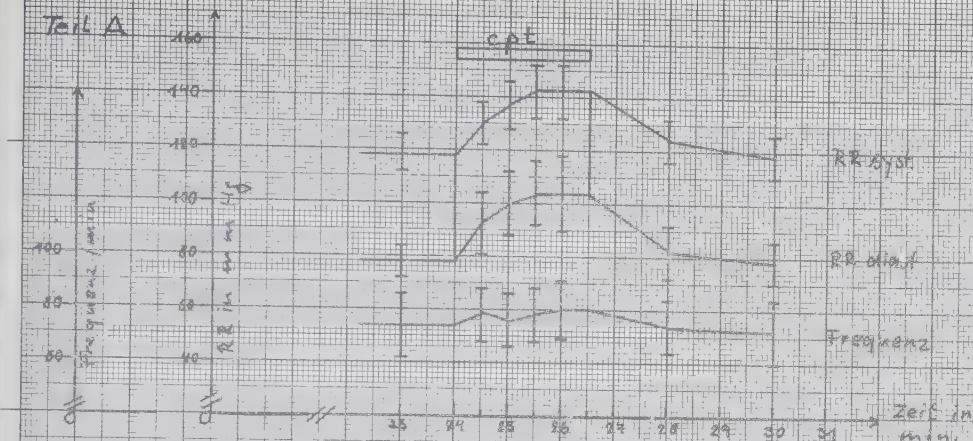


Abb. 7: Das Verhalten des Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz in den drei Versuchsteilen vor, während und nach dem cold-pressor-test (cpt). Mittelwerte und Standardabweichungen von 12 Probanden.

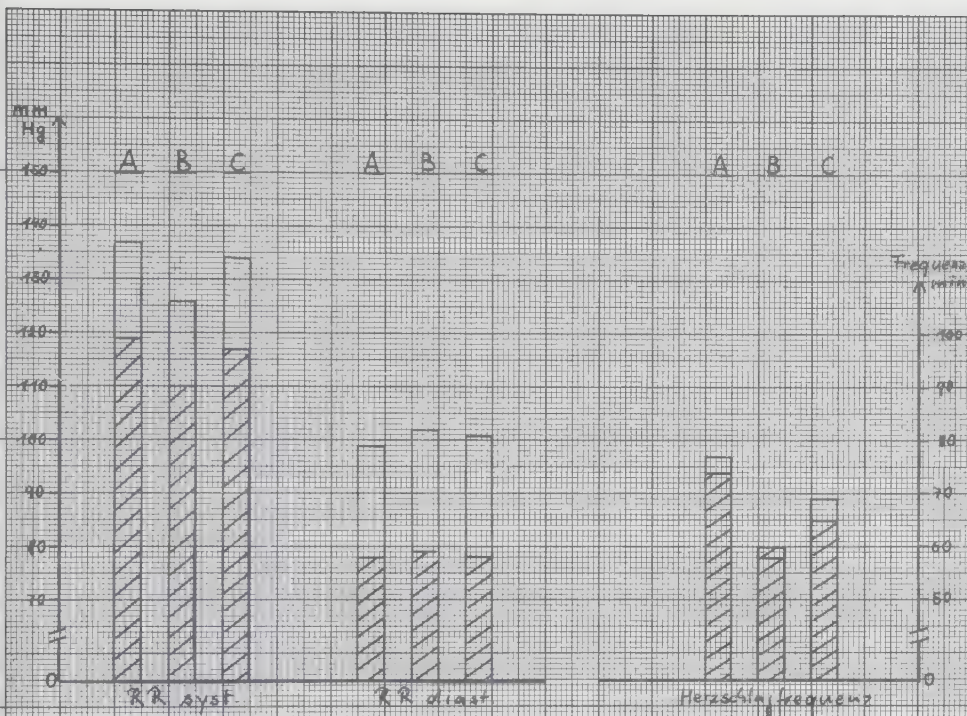


Abb. 8: Veränderungen des Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz unter Einwirkung des Kältereizes in den Versuchsteilen A, B und C. (Mittelwerte von 12 Probanden). Die gestrichelten Säulen stellen die Ausgangswerte dar.

Tab. 3: Zahlenmäßige Wiedergabe der durch den Kältereiz bewirkten Veränderungen des Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz. (Mittelwerte von 12 Probanden).

	RR syst.				RR diast.				Herzschlagfrequenz			
	A	opt	D	%	A	opt	D	%	A	opt	D	%
Teil A	119	137	18	15,1	78	99	21	26,9	77	77	3	4,1
Teil B	110	126	16	14,6	79	102	23	29,1	60	58	2	-3,3
Teil C	117	134	17	14,5	78	101	23	29,5	65	69	4	6,1

A = Ausgangswert
D = Differenz

3. Auswirkungen des Beta-Rezeptorenblockers Propranolol und des Placebo

Im Versuchsteil B wurde nach der 20-minütigen Ruhephase den Probanden Propranolol in der obenangegebenen Dosis gegeben. Nach einer 20-minütigen Einwirkzeit wurde ein gegenüber dem Ausgangswert deutlich erniedrigter systolischer Blutdruck (von 120 mm Hg auf 110 mm Hg) bei unbeeinflusstem diastolischen Wert (im Mittel 79 mm Hg) gemessen, eine erwartete Wirkung des Propranolol. Nach der Gabe von Placebo konnte dagegen keine Veränderung der Blutdruckwerte festgestellt werden (vgl. Abb. 7 u. 8 Tab. 3).

Beim Verhalten des syst. Blutdruckes während des Kältetests ließ sich mit der Varianzanalyse ein signifikanter Einfluß ($p < 0,01$) der Medikamente feststellen, der sich mittels des Tukey-Tests als Propranololeffekt nachweisen ließ. Nach der Gabe von Propranolol war der Anstieg des syst. Blutdruckes im Kältetest signifikant niedriger ($p < 0,01$) gegenüber dem Leerversuch (Teil A) wie auch gegenüber Teil C (nach Placebo). Ein signifikanter Einfluß des Placebo im Vergleich zum Leerversuch auf das Verhalten des syst. Blutdruckes während des Kältetests ließ sich nicht nachweisen (vgl. hierzu Varianzanalyse und Tukey-Test Tab. 4).

Ein signifikanter Einfluß der Medikamente auf das Verhalten des diastolischen Blutdruckes während des Kältetests war nicht zu beobachten. Das Ansteigen dieses Wertes unterschied sich in den drei Versuchsteilen nicht (vgl. Varianzanalyse Tab. 5, Faktor 2, Abb. 7 u. 8).

Propranolol und Placebo haben also den Blutdruckanstieg während des Kältetests nicht verhindern können. Wenn auch der systolische Wert in seiner absoluten Höhe nach Propranolol signifikant niedriger war als nach Placebo

und im Leerversuch, so war doch das Ausmaß des Blutdruckanstieges systolisch als auch diastolisch nicht wesentlich von dem der Versuchsteile A (Leerversuch) und C (mit Placebo) verschieden.

Bei durch Medikamente unbeeinflusst gebliebenem diastolischen und durch Propranolol signifikant geringerem Anstieg des systolischen Blutdruckes ergab sich während des Kältetestes ein signifikanter Einfluß auf die Amplitude (vgl. Varianzanalyse Tab. 7, Faktor 2, $p < 0,01$). Dabei ist festzustellen, daß nach Propranolol die Amplitude signifikant niedriger ist ($p < 0,01$) als im Leerversuch und nach Placebo, ein Unterschied bei letzteren dagegen nicht zu verzeichnen war (s. Tukey-Test Tab. 7 und Abb. 9). Betrug die Amplitude im Teil A im Mittel 38 mm Hg und im Teil C im Mittel 33 mm Hg, so wurden nach Propranolol im Teil B nur im Mittel 24 mm Hg festgestellt.

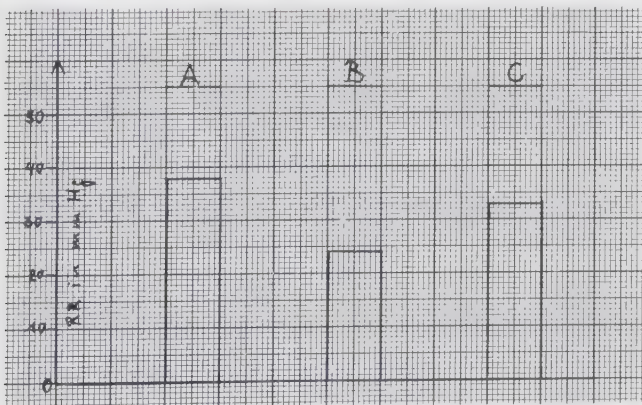


Abb. 9: Amplituden (Mittelwerte) während des Kältetestes in den Versuchsteilen A, B und C.

Auch auf die Herzschlagfrequenz ließ sich ein signifikanter Einfluß der Medikamente beobachten (vgl. Varianzanalyse Tab. 6, Faktor 2, $p < 0,01$).

Aus der Abb. 7 geht hervor, daß durch Propranolol

die Herzschlagfrequenz von 74 Schlägen/min. (Ausgangswert) nach 20 Minuten Einwirkzeit auf 60 Schläge/min. abgesunken war, ein bekannter Effekt. Auch durch Placebo kam es zu einem geringen Absinken der Frequenz, nämlich von 70 Schläge/min. auf 65 Schläge/min.

Mittels des Tukey-Tests (vgl. Tab. 6) ließ sich nachweisen, daß von den Medikamenten dem Propranolol die tragende Rolle bei der Beeinflussung der Herzschlagfrequenz im Kältetest zukommt. Nach Propranolol unterschied sich das Verhalten der Herzschlagfrequenz signifikant ($p < 0,01$) von demjenigen im Leerversuch und auch nach Placebo. Nach Propranolol war sie erniedrigt auf 58 Schläge/min. ($p < 0,01$), gegenüber einer Erhöhung auf 77 Schläge/min. im Leerversuch und auf 69 Schläge/min. im Teil C nach Placebo. Der geringere Anstieg der Frequenz im Kältetest nach Placebo gegenüber dem Leerversuch war statistisch auffällig. (s. hierzu Tukey-Test Tab. 6).

Ein statistisch nachweisbarer Effekt der Medikamente auf die PQ-Zeit im EKG war nicht zu beobachten, der Einfluß auf die rel. QT-Zeit im EKG ist dagegen statistisch signifikant (vgl. Varianzanalyse Tab. 8, Faktor 2, $p < 0,01$, und Tab. 9). Nach Propranolol ist im Kältetest die rel. QT-Zeit gegenüber dem Leerversuch signifikant verlängert, gegenüber Placebo dagegen kein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Verlängerung der rel. QT-Zeit nach Placebo gegenüber dem Leerversuch ist statistisch auffällig ($p < 0,05$, vgl. Varianzanalysetab. 8 u.9).

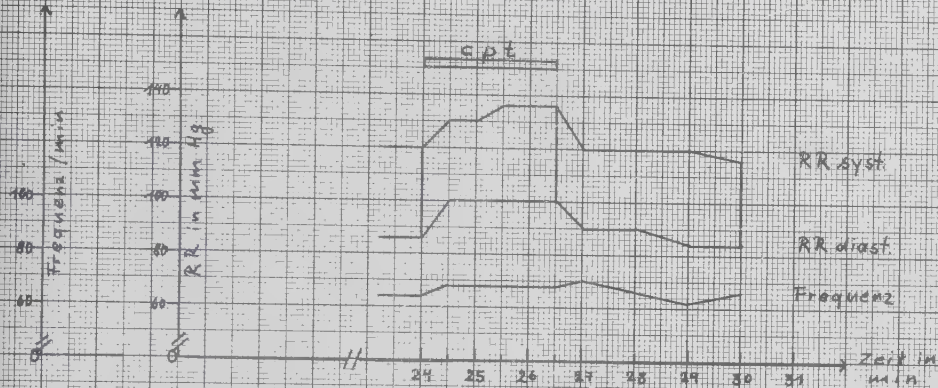
Ein statistisch auffälliger Einfluß der Medikamente auf den zeitlichen Ablauf (sog. Wechselwirkung) der Veränderungen im Kältetest ließ sich nur beim diastolischen Blutdruck und bei der Herzschlagfrequenz nachweisen (vgl. Varianzanalysetabellen 5 u. 6, Faktoren 23, $p < 0,05$). Bei den übrigen Parametern war ein derartiger Effekt nicht zu beobachten.

4. Darstellung am Beispiel eines Probanden

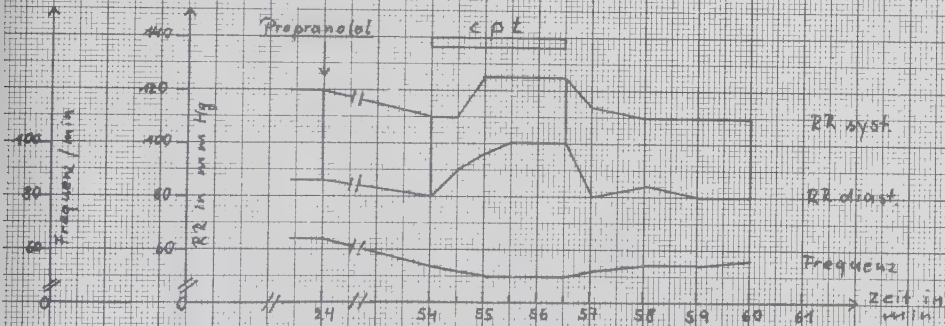
Die Abb. 10 zeigt die geschilderten Vorgänge am Beispiel des Probanden U.S.

Nach der Gabe von Propranolol kommt es zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz. Letztere wird mäßig auch durch Placebo beeinflusst. Unter Einwirkung des Stressors steigt der Blutdruck in allen drei Versuchsteilen, erreicht jedoch nach Propranolol bei verkleinerter Amplitude nicht die Höhe der Teile A und C. Die Herzschlagfrequenz sinkt nach Propranolol im Stress weiter ab, im Teil A und C steigt sie geringfügig.

Teil A



Teil B



Teil C



Abb. 10: Das Verhalten des Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz in den drei Versuchsteilen vor, während und nach dem cold-pressor-test (cpt) am Beispiel des Probanden U.S.

DISKUSSION

1. Wirkung des Propranolol

Von mehreren Autoren wurde die Wirkung, bzw. der Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf das Herz-Kreislaufgeschehen untersucht. Die Autoren führten die Untersuchungen unter Ruhebedingungen und während verschiedener Belastungstests, sowohl in tierexperimentellen Untersuchungsreihen als auch in Studien mit gesunden und kranken Menschen durch (16, 18, 21, 31, 45).

Am auffälligsten waren dabei die Wirkungen am Herzen, wo es unter Ruhebedingungen und noch ausgeprägter bei bestehender schneller Herzschlagfrequenz, u.a. zu einer deutlichen und signifikanten Senkung der Herzschlagfrequenz kam (9, 12, 13, 16, 19, 21, 35, 36). In gleicher Weise wurde in den vorliegenden Untersuchungen durch die Blockade der Beta-Rezeptoren die Herzschlagfrequenz in Ruhe signifikant gesenkt, nämlich um 19 % des Ausgangswertes (Abb. 7). In ähnlichem Ausmaß ist die Senkung der Frequenz auch unter Belastung, z.B. bei gesteigerter Fahrradergometerarbeit (100 Watt, 150 Watt und Maximalleistung), nachgewiesen worden (36, 54). Diese Erniedrigungen der Herzschlagfrequenz sind als Folge geblockter adrenergischer Impulse zu verstehen, die eine vagotrope Umstellung des Kreislaufes bedingen.

Hauptsächlich durch die Frequenzsenkung, aber auch durch die von verschiedenen Autoren angeführte Erniedrigung des Schlagvolumens durch eine mittels Blockade bewirkte Kontraktilitätsminderung des Myocards, sinkt das Herzzeitvolumen in Ruhe in der Regel signifikant ab (12, 14, 15, 18, 19, 35, 36, 42). Nach der Gabe von Propranolol läßt sich eine deutliche Verlangsamung der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels feststellen. Die Systole ist verlängert, die Diastolendauer dementsprechend verkürzt (6).

Das gesunde Herz hat unter physiologischen Verhältnissen für den Frequenzbereich von 50 - 200 Schlägen/min. einen Sauerstoffbedarf, der annähernd proportional zur Quadratwurzel der Schlagfrequenz ansteigt (28).

Das mit Propranolol versehene Herz hat einen entsprechend dem Rückgang der Herzarbeit verminderten Sauerstoffverbrauch und damit auch verminderten Sauerstoffbedarf (6, 14).

Von der Mehrzahl der Autoren wird weiterhin auch über eine Senkung des arteriellen Blutdruckes nach Propranolol berichtet(9, 14, 15, 16, 19), wobei, wie auch aus unseren Untersuchungen hervorgeht, der systolische Blutdruck absinkt, während der diastolische Wert weniger beeinflußbar zu sein scheint.

Sank in unseren Untersuchungen der systolische Wert unter Propranolol im Mittel um 10 mm Hg ($\approx 9,2\%$) ab, so konnte hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

Die Senkung des systolischen Blutdruckes darf dabei auf eine Verkleinerung des Schlagvolumens zurückgeführt werden (15, 19, 47) .

Bei erniedrigten systolischen und gleichbleibenden diastolischen Blutdruckwerten nach Propranolol ergab sich eine Verkleinerung der Amplitude, die im Kältetest sogar noch ausgeprägter war (s.u.). Das so durch Rezeptorenblockade gegen äußere Einflüsse abgeschirmte Herz arbeitet also in Ruhe mit verminderter Kraft. Es legt praktisch einen ökonomischen Schongang ein, der auch mit einer gleichzeitigen Abnahme des Sauerstoffverbrauchs einhergeht (14).

2. Stress

In jedem der drei Versuchsteile wurden die Probanden einer akuten Belastung ausgesetzt, indem sie dem von Hines (24) 1939 beschriebenen cold-pressor-test (cpt) unterzogen wurden.

Der Reiz des Stressors (eiskaltes Wasser von weniger als 3°C) wird vom Organismus mit einem "Lokalen Anpassungs-Syndrom" (LAS) beantwortet, das aber wiederum durch das "Allgemeine Anpassungs-Syndrom" (GAS, General Adaptation - Syndrom) überlagert und beeinflußt wird. Diese Begriffe wurden von Selye (50 - 52) in Zusammenhang mit seinen experimentellen Untersuchungen über die Auswirkungen der verschiedensten Stressoren auf den Organismus geprägt.

Die qualitativ unterschiedlichen Stressoren unterscheiden sich zwar in ihren spezifischen Wirkungen (z.B. erhöht Adrenalin den Blutzucker, Insulin senkt ihn; bei Hitze schwitzt und bei Kälte friert man), lassen aber im wesentlichen gleiche unspezifische Wirkungen, z.B. ACTH-, Kortikoid- und Katecholaminsekretion, Eosinopenie, thymikolymphatische Evolution u.a. erkennen (51, 52).

Selye konnte nachweisen, daß den Nebennieren und der Hypophyse bei der Abwehr des Stressors, bzw. bei der Anpassung des Organismus an einen Stressor, eine besondere Bedeutung zukommt. Es kommt einerseits zur Sekretion der sogenannten Stresshormone (ACTH, Kortikoide und Katecholamine), und andererseits zu einer Erregung des sympathischen Nervensystems (52 - 54). Auf diese Weise werden im Grunde genommen jedes Organ und alle chemischen Bestandteile des menschlichen Körpers in die allgemeine Stressreaktion einbezogen, besonders aber der Magen-Darm-Trakt, der Stoffwechsel und das Herz-Kreislaufsystem, welches schon auf kurzdauernden Stress sehr empfindlich reagiert.

Die so hervorgerufenen Anpassungssyndrome sind als der funktionelle Ausdruck einer umfassenden Gesamtleistung des Organismus zu verstehen, die nach Selye in drei Phasen abläuft: 1. Alarmreaktion, 2. Stadium des Widerstandes, 3. Stadium der Erschöpfung (51, 52, 54).

3. Der Kältestress und die Herz-Kreislaufgrößen ohne Propranolol

In jedem Versuchsteil der vorliegenden Studie wurde durch die akute Kältebelastung die Alarmreaktion ausgelöst, als deren Folge es bei allen Probanden im Versuchsteil A und C, also ohne Propranolol, zu einem Anstieg des systolischen wie auch des diastolischen Blutdruckes kam. Die Amplitude war jedoch nicht verändert. Außerdem war eine allerdings nicht einheitlich ausgeprägte Zunahme der Herzschlagfrequenz zu verzeichnen, so daß eine Zunahme des Herzzeitvolumens angenommen werden darf, wie auch aus den Untersuchungen anderer Autoren bereits hervorgeht (4, 11, 13, 20).

Dieser akute Stress stellt also eine starke Belastung für das Herz-Kreislaufsystem dar. Er bewirkt auch während der Alarmreaktion eine Notfallsekretion der Katecholamine aus den Nebennieren sowie eine Freisetzung aus den spezifischen Granula der peripheren sympathischen Nerven, wie von vielen Autoren experimentell nachgewiesen werden konnte (32-34, 40). Diese vermehrte Katecholaminsekretion im Stress ließ sich im Blut (33) und durch das vermehrte Auftreten von Abbauprodukten auch im Urin nachweisen (39).

Mit Hilfe dieser kurzfristigen Katecholaminausschüttung und der zusätzlichen Sympathikusaktivierung zu Beginn einer Stress-Situation paßt sich der Organismus unverzüglich und rasch den veränderten Bedingungen an, um dann mittels Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrindenachse die Homöostase wieder herzustellen und aufrecht zu erhalten (23, 52).

Die Katecholamine greifen nicht nur peripher an den Arteriolen an und bewirken eine Vasokonstriktion - z.B. an den Hautgefäßen bis auf ein Zehntel des normalen Kalibers (7), sondern wirken auch über die Beta-Rezeptoren am Herzen stimulierend. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus erklären sich die obenerwähnten Veränderungen des

Blutdruckes, der Herzschlagfrequenz und des Herzzeitvolumens, die insgesamt auf diese Weise zu einer beträchtlichen Mehrarbeit und Belastung des Herz-Kreislaufsystems führen können.

4. Kältestress und die Herz-Kreislaufgrößen nach Propranolol (Versuchsteil B)

Nach der Blockade der Beta-Rezeptoren mittels Propranolol reagiert das Kreislaufsystem anders auf den gleichen Kältestress. Bei keinem der Probanden kam es zu einem Anstieg der Herzschlagfrequenz wie in den Versuchsteilen A und C, sondern im Gegenteil zu einer statistisch auffälligen Abnahme der Herzschlagfrequenz.

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte stiegen bei allen Probanden allerdings an. Dabei erreichte aber der systolische Wert nicht die vergleichbare Höhe wie in den Versuchsteilen A und C (Abb. 7), sondern lag signifikant niedriger, was in der zuvor erfolgten Senkung des Ruhewertes durch Propranolol seine Begründung findet. Der durch Propranolol in Ruhe unbeeinflusst gebliebene diastolische Blutdruck erreichte die Höhe der entsprechenden Vergleichswerte der Versuchsteile A und C. Somit kam es hier unter dem akuten Kältestress zu einer signifikanten Verkleinerung der Amplitude, die zusammen mit der Frequenzminderung zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens führt.

Die Blockade der Beta-Rezeptoren, die mit der von uns gewählten Dosis von 0,15 mg/Kg KG nicht als totale Blockade anzusehen ist, hat also bewirkt, daß bei der gleichen Stress-Situation die Belastung des Herzens und damit auch des Kreislaufes geringer ist; sie stellt deshalb einen gewissen Schutzeffekt gegenüber einem Stressor dar. Die Rezeptorenblockade hat das Herz zwar

nicht vollständig vor den Auswirkungen der Belastung schützen können, was im Sinne eines Trainingseffektes auch nicht erwünscht wäre, vermochte aber eine u.U. schädigende Überlastung abzuwenden, indem die stressinduzierten Katecholamine auch bei einer nicht totalen Blockade ihre volle Wirkung nicht entfalten konnten.

Ähnliche Ergebnisse fanden Webster und Hays (57). Sie untersuchten die Herzschlagfrequenz und den Energieverbrauch bei Schafen, die akuter Kälte ausgesetzt waren. Nach einer Propranololinfusion von 0,5 mg/kg KG ließ sich bei telemetrischer Messung die initiale Steigerung der Herzschlagfrequenz von 60 - 70 %, die bei einer Kontrollgruppe ohne Propranolol festgestellt wurde, weitgehend verhindern. Es kam lediglich zu einer allmählichen und weniger ausgeprägten Steigerung der Frequenz wenn die Versuchsdauer zeitlich ausgedehnt wurde.

5. Beta-Rezeptorenblocker in der Therapie und Prophylaxe von Stress-Situationen

Stress-Situationen der Umwelt erfordern vom Herzkreislaufapparat eine möglichst rasche Umstellung und Anpassung an die neue Situation. Das Herz paßt sich den neuen Verhältnissen u.a. durch Änderung der Herzschlagfrequenz und der Größe seiner Kraft an. Derartige Stress-Situationen sind für ein gesundes Herz, solange sie ein gewisses, dem einzelnen Menschen und seiner individuellen Leistungsfähigkeit angepaßtes Maß nicht überschreiten, nicht schädlich, sondern im Sinne eines Trainingseffektes sogar wünschenswert. Auch Dauer-Stress, der, sofern er die Leistungsgrenze überschreitet sicher unphysiologisch ist, kann von einem gesunden Herzen lange Zeit toleriert und mit einer entsprechenden Anpassung beantwortet werden. Ein Dauer-Stress kann aber auch, insbesondere wenn er psychischen

Ursprungs ist, das Koronargefäßsystem und das Myocard nachgewiesenermaßen schädigen (32, 43).

Es wäre vorstellbar, daß in einer hochindustrialisierten Welt mit ihrer meist hektischen Lebensweise und mannigfaltiger häufiger Stressexposition, durch eine prophylaktische Behandlung mit Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen ein gewisser Schutz gegenüber diesen Stressoren geboten werden könnte. Andererseits muß aber auch beachtet werden, daß durch eine derartige Behandlung – insbesondere dann, wenn erwartete Stress-Situationen über längere Zeit hin ausbleiben – ein so abgeschirmtes Herz, infolge fehlender stimulierender sympathischer Impulse, über längere Zeit hin in einen unerwünschten Schongang gebracht wird, der letztlich zu einem unangepaßten und untrainierten und damit leistungsverminderten Herzen mit allen seinen Folgen führen würde.

Anders sieht die Situation für das Herz bei pathologisch überhöhtem Sympathikotonus aus, der zu einer anfallsweisen oder ständigen unökonomischen Mehrbelastung des Herz-Kreislaufes führt. Derartige Verhältnisse liegen beispielsweise beim Hyperkinetischen Herzsyndrom (1,41) mit hoher Ruhe- und Belastungsfrequenz, überhöhtem Herzzeitvolumen in Ruhe und unter Belastung, vermehrtem Sauerstoffbedarf und dadurch verminderter Leistungsfähigkeit vor. Hier sind auch bei sonst noch organisch gesundem Herzen Beta-Rezeptorenblocker nützlich und indiziert. Mit ihrer Hilfe läßt sich eine Normalisierung der Kreislafsituation erreichen und damit die unökonomische Mehrbelastung des Herzens mit geminderter Leistungsfähigkeit beseitigen. Ebenso günstig wird sich auch, um ein weiteres Beispiel zu nennen, eine thyreotoxisch bedingte Tachycardie durch Beta-Rezeptorenblocker beeinflussen lassen (17, 25). In ähnlicher Weise kann auch bei einer bereits unter Ruhebedingungen

infolge stenosierender Koronarsklerose unzureichenden Sauerstoffversorgung des Myocards eine Behandlung mit Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen von Nutzen sein, wenn dadurch eine zusätzliche stressbedingte Erhöhung des Sauerstoffbedarfs, dem infolge der stenosierenden Koronarsklerose nicht entsprochen werden kann, vermeidbar ist (22, 30, 48, 59) .

Zum Hinführen einer durch übermäßigen Dauer-Stress hervorgerufenen unökonomischen Mehrbelastung des Herzens in den Normbereich, kann also die Verordnung von Beta-Rezeptorenblockern von Nutzen sein.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß auch die Auswirkungen eines akuten Stressors, im vorliegenden Fall die Kältebelastung, auf das Herz-Kreislaufsystem durch die vorherige Gabe von Propranolol beträchtlich vermindert werden können.

Zusammenfassung

Von Alquist (2) wurde 1948 eine Rezeptorentheorie aufgestellt, die als Vermittler für die Wirkung der Katecholamine Alpha- und Beta - Rezeptoren annahm. Seit längerer Zeit kennt man Substanzen, die speziell die Alpha - Rezeptoren blockieren, sogenannte Beta - Rezeptorenblocker sind dagegen erst seit 1958 bekannt, als Powell und Mitarbeiter diese Eigenschaften beim Dichlorisoproterenol nachweisen konnten (46). Die Katecholamine entfalten ihre Wirkung am Herzen mittels der Beta - Rezeptoren. Die Auswirkungen von Stressoren auf verschiedene Organ- und Stoffwechselsysteme, so auch auf das Herz - Kreislaufsystem, wurden besonders von Selye (50 - 54) eingehend untersucht und beschrieben.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Verhalten einiger Kreislaufparameter in einer akuten Stress - Situation während eines Kontrollversuches, sowie einerseits nach vorheriger Blockade der Beta - Rezeptoren mit Propranolol, und andererseits nach vorheriger Gabe von Placebo in einer Blindstudie bei 12 Probanden beobachtet. Die Dosierung der Medikamente betrug 1,5mg/10kg KG. Als Stressor diente der cold-pressor-test.

Es zeigte sich, daß die akute Kältebelastung zu einer signifikanten Mehrbelastung des Herz-Kreislaufsystems in Form von Erhöhung des syst. und diast. Blutdruckes, der Herzschlagfrequenz und des HMV während des Kontrollversuches und auch nach Placebo führt. Unter Einfluß des Propranolol steigt während der Kältebelastung der diast. Blutdruck ebenfalls an, wohingegen der Anstieg des syst. Blutdruckes aber signifikant niedriger ist. Die Herzschlagfrequenz steigt nicht an, sondern fällt ab.

Die durch den Stressor verursachte Mehrbelastung des Herz - Kreislaufsystems wird durch die teilweise Blockierung der Beta-rezeptoren mittels Propranolol zwar nicht verhindert, aber abgeschwächt. Die Blockade der Beta - Rezeptoren stellt damit einen gewissen Schutzeffekt gegenüber einem Stressor dar.

Die Möglichkeit der Therapie und Prophylaxe von stress-Situationen mittels Beta-rezeptorenblocker wird diskutiert.

Tabellen 5: 1. Varianzanalyse für den diastolischen Blutdruck während des Kältetests

Faktoren		Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1 Personen	R	11	17456.07639	1585.91604	129.5	$p < 0,01$
2 Medikament	F	2	204.51389	102.25694	1.0	n.s.
3 Zeitpunkt	F	3	2714.40972	904.80324	28.7	$p < 0,01$
12		22	2307.98611	104.90846	8.6	$p < 0,01$
13		33	1041.84028	31.57092	2.6	$p < 0,01$
23		6	178.81944	29.80324	2.4	$p < 0,05$
Rest		66	808.68056	12.25274		
Total		143	24712.32639	12.25274		

R=Random; F=Fix

2. Multiple Mittelwertsvergleiche nach
TUKEY für den diastol. Blutdruck

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertsdifferenzen ₂ ₃	
1. Leerversuch	99.17	-	
2. Propranolol	102.08	2.91	-
3. Placebo	100.73	1.56	1.35

* $T_{5\%} = 5.24$

** $T_{1\%} = 6.77$

Tabellen 6: 1. Varianzanalyse für die Herzschlagfrequenz während des Kältetestes

Faktoren		Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1 Personen	R	11	7975.63889	725.05808	151.7	$p < 0,01$
2 Medikament	F	2	8580.72222	4290.36111	19.6	$p < 0,01$
3 Zeitpunkt	F	3	0.97222	0.32407	0.0	n.s.
12		22	4813.94444	218.81566	45.8	$p < 0,01$
13		33	216.02778	6.54630	1.4	n.s.
23		6	76.61111	12.76852	2.7	$p < 0,05$
Rest		66	315.38889	4.77862		
Total		143	21979.30556			

R=Random; F=Fix

2. Multiple Mittelwertsvergleiche nach TUKEY für die Herzschlagfrequenz

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertsdifferenzen	
		1	2
1. Leerversuch	77	-	
2. Propranolol	58.17	18.83**	-
3. Placebo	69.04	7.96*	10.87**

* $T_{5\%} = 7.580$

** $T_{1\%} = 9.779$

Tabellen 7: 1. Varianzanalyse für die Blutdruckamplitude während des Kältetestes

Faktoren		Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1	Personen	R	4135.24306	375.93119	22.2	$p < 0,01$
2	Medikament	F	4844.09722	2422.04862	17.4	$p < 0,01$
3	Zeitpunkt	F	42.18750	14.06250	0.4	n.s.
12						
		22	3068.40278	139.47285	8.2	$p < 0,01$
13		33	1051.56250	31.86553	1.9	n.s.
23		6	219.79167	36.63194	2.2	n.s.
Rest		66	1117.70833	16.93497		
Total		143	14478.99306			

R=Random; F=Fix

2. Multiple Mittelwertsvergleiche nach TUKEY für die Blutdruckamplitude

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertsdifferenzen		
		1	2	3
1. Leerversuch	38.33	-		
2. Propranolol	24.38	13.95**	-	
3. Placebo	33.65	4.68	9.27**	

* $T_{5\%} = 6.05$

** $T_{1\%} = 7.81$

Tabellen 6: 1. Varianzanalyse für die rel. QT-Dauer im EKG während des Kältetestes

Faktoren		Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1	Personen	R	1198.69697	119.86970	21.2	$p < 0,01$
2	Medikament	F	390.93939	195.46970	10.2	$p < 0,01$
3	Zeitpunkt	F	4.90909	4.90909	1.0	n.s.
12			382.39394	19.11970	3.4	$p < 0,01$
13			49.42424	4.94242	0.9	n.s.
23			18.09091	9.04545	1.6	n.s.
Rest		20	112.57576	5.62879		
Total		65	2157.03030			

R=Random; F=Fix

2. Multiple Mittelwertvergleiche nach TUKEY für die rel. QT-Dauer

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertsdifferenzen	
		1	2 3
1. Leerversuch	94.45	-	
2. Propranolol	88.59	5.86**	-
3. Placebo	90.59	3.86*	2.00 -

$$*T_{5\%} = 3.337$$

$$**T_{1\%} = 4.326$$

Tabelle 9: Varianzanalyse für die PQ-Dauer im Ekg während des Kältetestes

Faktoren		Freiheits- grade	Summe der Abwei- chungsquadrate	Mittleres Abwei- chungsquadrat	F	Signifikanz
Bezeichnung	Typ					
1 Personen	R	10	189.12121	18.91212	48.6	$p < 0,01$
2 Medikament	F	2	4.03030	2.01515	2.9	n.s.
3 Zeitpunkt	F	1	0.96970	0.96970	2.4	n.s.
12		20	13.96970	0.69848	1.8	n.s.
13		10	4.03030	0.40303	1.0	n.s.
23		2	0.21212	0.10606	0.3	n.s.
Rest		20	7.78788	0.38939		
Total		65	220.12122			

R=Random; F=Fix

Literaturverzeichnis

- (1) Aigner, A., P. Baumgartl, K. Bolzano, E. Raas
Hämodynamische und phonokardiographische Veränderungen nach Propranolol bei Sympathikotonie.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2604 - 2607
- (2) Alquist, R.P.
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153 (1948), 586 - 600
- (3) Alquist, R.P.
The adrenergic receptor.
J. pharm. Sci. 55 (1966), 359
- (4) Armstrong, H.G., J.A. Rafferty
Cold pressor test in follow up studies for seven years
Amer. Heart J. 39 (1950), 484-490
- (5) Arnold, A., J.P. Mc Auliff
Correlation of calorigenesis with other β -1 receptor mediated responses to catecholamines
Arch. Int. Pharmacodyn. 179 (1969), 381 - 387
- (6) Bretschneider, H.J., H.J. Eberlein
Koronarwiderstand, Herzarbeit und Sauerstoffversorgung des Herzens unter der Wirkung von Beta - Rezeptorenblockern.
In: Beta-Rezeptorenblockade in Klinik und Experiment, (1968), 41-70, Hollinek, Wien
- (7) Bürgi, S.
Praxis aurea - Taschenbuch 1. Band: Das vegetative Nervensystem, (1969) 53 - 66, C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim
- (8) Dale, H.H.
On some physiological actions of ergotamines.
J. Physiol. (Lond.) 34 (1906), 163 - 206
- (9) Dienstl, F., R. Gmeiner, E. Raas
Veränderungen des Mechanokardiogrammes und des Blutdruckes durch Adrenalin vor und nach Blockade adrenergischer Betarezeptoren.
klin. Wschr. 44 (1966), 41 - 44

- (10) Dudeck, J. Vereinfachte Regel zur Bestimmung des F-Tests bei partiell-hierarchischen Modellen der Varianzanalyse. Metrika (im Druck)
- (11) Feldt, R.H., D.E.W. Wenstrand The cold-pressor-test in subjects with normal blood pressure. Amer. Heart J. 23 (1942), 766 - 771
- (12) Fleckenstein, A., H.J. Döring, H. Kammermeier Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser. klin. Wschr. 46 (1968), 343 - 351
- (13) Fleischer, M., H. Jungmann Über den Wert des cold-pressor-test. Med. Klin. 60 (1965), 2089-2093
- (14) Gebhardt, W. Alpha- und Betarezeptoren und deren pharmakologische Beeinflussung. med. Klin. 64 (1969), 822 - 826
- (15) Gebhardt, W., K. König, H. Steim, Chr. Büchner Herzdynamik nach Beta-Rezeptorenblockade. In: Beta-Rezeptorenblockade in Klinik und Experiment, (1968), 240 -264, Hollinek, Wien
- (16) Gebhardt, W., H. Reindell, K. König, Chr. Büchner Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade. Verh. dtsh. Ges. Kreisf.-Forsch. 31 (1965), 99 - 107
- (17) Gebhardt, W., M. Wegener, R. Zix, D. Klemm, Chr. Büchner, H. Reindell Therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung hypertoner Kreislaufregulationsstörungen mit Inderal. Wien. klin. Wschr. 79 (1967), 337-342
- (18) Gersmeyer, E.F., E. Beyer, E. Leicht, H. Spitzbarth Herz- und Kreislaufdynamik des Hundes unter Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers Propranolol. Z. ges. exp. Med. 143 (1967), 85-96
- (19) Gersmeyer, E.F., H. Spitzbarth Beta-rezeptorenblockade in klinischer Pharmakologie und Therapie. Med. Welt 18 (N.F.) (1967), 764-780
- (20) Godden, J.C., G.M. Roth, E.A. Hines Jr. The changes in the intra-arterial pressure during immersion of the hand in ice-cold water. Circulation 12 (1955), 963-973

- (21) Hähnel, J. Wirkungsnachweis einer Betarezeptoren blockierenden Substanz am Verhalten einiger Kreislaufwerte.
Z. Kreisl.-Forsch. 55 (1966), 1023-1035
- (22) Hebb, A.R.,
T.F. Godwin,
R.W. Gunn A new beta adrenergic blocking agent, propranolol, in the treatment of angina pectoris.
Canad. med. Ass. J. 98 (1968), 246-251
- (23) Heilmeyer, L. Vegetative Störungen und klinische Psychotherapie.
In: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. von L.Heilmeyer, 2. Aufl. (1961), 1219-1227, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg
- (24) Hines, E.A. Jr. Technic of the cold-pressor-test.
Proc. Mayo Clin. 14 (1939), 185-187
- (25) Höfer, R.,
K.Keminger,
O.Kraupp, H.Seidl,
K.Steinbereithner Zur prä- und postoperativen Behandlung schwerer Hyperthyreosen mit Propranolol.
Wien. med. Wschr. 119 (1969), 89-94
- (26) Hoffmann, H. Herzkranke am Steuer von Kraftfahrzeugen. Untersuchungen über das Kreislaufverhalten im Fahrversuch an gesunden und kranken Kraftfahrzeugführern.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 1790-1796
- (27) Hoffmann, H. Der Herzinfarkt am Steuer.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 1785-1789
- (28) Hoffmeister, H.E.,
H.Kreuzer,
W.Schoeppe Oxygen consumption of the resting, empty contracting and fibrillating heart.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269 (1959), 194-206
- (29) Holzer, H. Intrazelluläre Regulation des Stoffwechsels.
Naturwissenschaften 50 (1963), 260-270
- (30) Howard, J.Z.,
S.Patterson,
E.S. Orgain The Effect of Propranolol in the Long-Term Treatment of Angina Pectoris.
Arch. intern. Med. 124 (1969), 578-583
- (31) Kirchhoff, H.W.,
H.P. Kümmerle,
J.v. Düsterlho Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Betarezeptorenblockern auf verschiedene Kreislaufparameter.
Int. J. clin. Pharmacol. 23 (1969), 229-245

- (32) Klensch, H. Blut-Katecholamine und -Fettsäuren beim Stress durch Rauchen und durch körperliche Arbeit.
Z. Kreisl.-Forsch. 55 (1966), 1035-1044
- (33) Klensch, H.,
H. Speckmann Der Plasma-Noradrenalin Spiegel bei Koronarkranken in Ruhe und im Nikotin-Stress.
Z. Kreisl.-Forsch. 56 (1967), 1164-1169
- (34) Klensch, H. Der basale NA-Spiegel im peripheren venösen Blut des Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290 (1966), 218-244
- (35) Kluthe, K.,
H. Stein Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern in der kardiologischen Praxis.
Ther. d. Gegenw. 109 (1970), 372-389
- (36) König, K.,
W. Gebhardt,
H. W. Ullmann,
H. Reindell Die Veränderungen des Herzvolumens sowie einiger wichtiger spiropommetrischer Parameter nach Rezeptoren-Blockade.
Z. Kreisl.-Forsch. 57 (1968), 415-429
- (37) Kuschinsky, G.,
H. Lüllmann Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 4. Aufl. (1970), Thieme, Stuttgart
- (38) Lands, A. M.,
A. Arnold,
J. P. Mc Auliff,
F. P. Luduena,
T. G. Brown jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathicomimetic amines.
Nature (Lond.) 214 (1967), 597-598
- (39) Le Blanc, J.,
D. Robinson,
D. F. Sharman,
P. Tonsignant Catecholamines and short-term adaptation to cold in mice.
Amer. J. Physiol. 213 (1967), 1419-1422
- (40) Leduc, J. Exkretion of catecholamines in rats exposed to cold.
Acta physiol. scand. 51 (1961), 94-95
- (41) Lydtin, H. Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2560-2562
- (42) Lydtin, H.,
K. Schnelle,
N. Zöllner Über die Wirkung einer adrenergen Betarezeptorenblockade auf die Kontraktilität des gesunden menschlichen Herzens.
Z. ges. exp. Med. 143 (1967), 67-68

- (43) Minc, S. Emotions and ischemic heart disease.
Amer. Heart J. 73 (1967), 713-715

- (44) Muscholl, E. Pharmakologische Grundlagen der Therapie
mit Hemmstoffen adrenerger Rezeptoren.
Hippokrates 41 (1970), 366-377

- (45) Noder, W. Über die Wirkung einer betaadrenolyti-
schen Substanz auf die Funktionsparame-
ter des Kreislaufs.
Z. Kreisl.-Forsch. 58 (1969), 440-447

- (46) Powell, C.E., Blocking of inhibitory adrenergic re-
I.H. Slater ceptors by a dichloro analog of iso-
 proterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122 (1958),
480-488

- (47) Prichard, B.N.C., Propranolol in the therapy of angina
P.M.S. Gillam pectoris.
 In: Beta-Rezeptorenblockade (1967),
 Steinkopff, Darmstadt

- (48) Roskamm, H., Der Einfluß von Propranolol und Nitro-
H. Weidemann, glycerin auf das EKG und die intrapulmo-
K. Schnellbacher, nalen Drucke während körperlicher Be-
D. Suplie, lastung von Angina-Pectoris-Patienten.
H. Reindell Dtsch. med. wscrh. 95 (1970),
 2593-2599

- (49) Rossum v., J.M. Different types of sympathicomimetic
 alpha-receptors.
J. Pharm. Pharmacol. 17 (1965), 202-216

- (50) Selye, H. The physiology and pathology of exposure
 to stress.
Med. Welt 1 (1951) 1-5
Med. Welt 2 (1951) 46-48
Med. Welt 3 (1951) 81-84

- (51) Selye, H. Stress beherrscht unser Leben.
 Econ Verlag, Düsseldorf (1957)

- (52) Selye, H. Die Entwicklung des Stresskonzeptes.
 Stress und Herzkrankheiten.
Med. welt 16 (1969), 915-933

- (53) Selye, H. The adrenal cortex with special reference to stress and abnormal mental states.
Textbook of Endokrinology, 2nd ed., (1950), 616, Saunders Company, Philadelphia-London
- (54) Selye, H. General Adaptation Syndrome.
Textbook of Endokrinology, 2nd ed., (1950), 295, Saunders Company, Philadelphia-London
- (55) Siegenthaler, W., Blutdruck.
U. Veragut In: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von W. Siegenthaler, (1970), 537-553, Thieme, Stuttgart
- (56) Wagner, R. Probleme und Beispiele biologischer Regelung.
 (1954) Thieme, Stuttgart
- (57) Webster, A. J., Effects of beta-adrenergic blockade on the heart rate and energy expenditure of sheep during feeding and during acute cold exposure.
F. L. Hays Can. J. Physiol. Pharmacol. 46 (1968), 577-583
- (58) Winne, D. Die Rezeptorentheorie in der Pharmakologie.
 Med. Welt 13 (1967), 742-748
- (59) Zsoter, T. T., Propranolol in Angina Pectoris.
D. S. Beanlands Arch. Intern. Med. 124 (1969), 584-587

Lebenslauf

Am 16. April 1941 wurde ich als Sohn des Dipl.- Ing. Gert Westhoff und seiner Ehefrau Maria in Wanne-Eickel geboren.

Zu Beginn des letzten Krieges verzogen wir nach Mitteldeutschland, wo ich dann später in Halle an der Saale bis 1955 eine Volksschule besuchte. Nach unserer Flucht in die Bundesrepublik folgte der Besuch des Gymnasiums in Lüneburg und später in Wanne-Eickel. Am dortigen Gymnasium bestand ich am 23.2.1962 das Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges.

Es folgte eine zweijährige Dienstzeit in der Bundeswehr, die ich als Leutnant der Reserve 1964 im März beendete.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der hiesigen Universität und bestand nach zwei Semestern das Vorphysikum sowie im April 1967 das Physikum.

Die klinischen Fächer studierte ich mit Ausnahme eines Semesters in Innsbruck an der Universitätsklinik in Mainz. Während dieser Zeit famulierte ich sieben Wochen in einem pathologischen Institut in Singen, vier Wochen in der chirurgischen Abteilung eines Kreiskrankenhauses und acht Wochen in der hiesigen I. Med. Klinik. Im Juli 1970 bestand ich das Staatsexamen mit der Note " gut" .

Anschließend war ich seit dem 1.9.1970 für sechs Monate als Medizinalassistent in der hiesigen I. Med. Klinik und bin seit dem 1.4.1971 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in 298 Norden tätig.

Herrn Prof. Dr. med. H. Spitzbarth danke ich
recht herzlich für die Überlassung des Themas,
die freundliche Unterstützung und die Über-
nahme des Referates.

Ferner fühle ich mich Herrn Dr. med. Michaelis
für die statistische Beratung zu Dank verpflichtet.

